

ECMO SIRASINDA KOAGÜLASYON, ANTİKOAGÜLASYON VE İNFLAMATUVAR YANIT

14. BÖLÜM

Dr. Helin ŞAHİNTÜRK, Dr. Ender GEDİK

Ekstrakorporeal Membran Oksijezasyonu (ECMO); sentrifugal pompa, oksijenatör, kanüller ve ara bağlantılardan oluşan, kardiyopulmoner bypass (KPB) sisteminin modifiye bir halidir. Tüm diğer yapay sistemlerde olduğu gibi ECMO içinde kanın endotelsiz, yabancı yüzeyler ile teması inflamasyon ve koagülasyonu aktive edip, sistemik antikoagülasyon ihtiyacına neden olan pro-trombotik duruma yol açar.¹

ECMO, yaşamı tehdit eden kardiyak ve pulmoner yetmezliklerde kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Ekstrakorporeal Yaşam Destek Organizasyonunu (Ekstrakorporeal Life Support Organization, ELSO), erişkinlerde ECMO başarısının %31.1 olduğunu raporlamıştır². Ancak, hemorajik ve tromboembolik komplikasyonlar ECMO tedavisinin majör komplikasyonlarıdır ve en sık ölüm nedenleridir. ELSO, ECMO desteği alan hastaların %20'sinde trombotik komplikasyonların görüldüğünü raporlamıştır.³

14.1 ECMO Sırasında Koagülasyon

Ekstrakorporeal sistemlerde hemostatik sistem aktivasyonu ile ilgili bilgiler çoğunlukla diyaliz ve kardiyopulmoner by-pass (KPB) sistemleri ile ilgili çalışmalara dayanır. ECMO'nun özellikle KPB sisteminin esasına dayanması nedeniyle, ECMO sırasında koagülasyon sistemindeki değişikliklerde benzer mekanizmaların rol oynadığı ve klasik bir kontakt faz aktivasyon modeli olduğu düşünülmektedir.¹⁻⁴ Kanın yapay yüzey ile teması sonrası ilk olarak kan proteinleri albumin, fibrinojen sonrasında da trombospondin, fibronektin, von Willebrand faktör (vWF) ve immünglobulin E yapay yüzeye yapışır.⁵ Bu protein tabakası plateletlerin bağlanmasına aracılık eder. Aktive plateletler, glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörleri aracılığı ile fibrinojen birikimine bağlanır. Bu aktive plateletler doku faktörünü açığa çıkararak ve faktör VIIa (FVIIa) ya bağlanarak koagülasyonu başlatır. Koagülasyon sistemi, sonunda Faktör IIa'yı oluşturmayı hedefleyen intrinsek ve ekstrinsek yollardan oluşur ve intrinsek yolak ile aktive hale gelir. Faktör XII (Hageman faktör) faktör XIIa'yı aktive eder. Ardından Faktör XI aktive olur. Faktör IX ve Faktör X etkisi ile protrombin (Faktör II) trombin (Faktör IIa) aktive eder. Plazma koagülasyon kaskadının son basamağında FIIa, fibrinojenin fibrine yıkımında rol oynar ve pıhtı oluşumu gerçekleştirir.⁶ Koagülasyon sistemi ile birlikte fibrinolitik sistemde pıhtı oluşumunu lokalize etmek için tetiklenir.

ECMO tedavisi sırasında koagülasyon sisteminin devamlı aktive olmasından dolayı koagülasyon faktörlerinde ve plateletlerde tüketim meydana geldiği raporlanmıştır. Özellikle primer hemostazisde çok önemli rol oynayan yüksek molekül ağırlıklı vWF, FXIII ve fibrinogen değerlerinde azalma olduğu ECMO tedavisi sonrasında düzeylerinin arttığı, trombosit sayısının heparin-ilişkili trombositopeni olmaksızın %25-40 azaldığı raporlanmıştır.¹

278

Kontakt aktivasyon sistemi FXII, FXI, yüksek-molekül-ağırlıklı kallikrein (HMWK) ve prekallikreinden oluşmaktadır ve yabancı yüzey ile aktive olur.^{6,9}

ECMO desteği alan hastalarda sentrifugal pompa, devre veya kanüllerdeki negatif basınç nedeniyle hemoliz gelişir ve eritrosit lizisi sonucu serbest hemoglobin ve LDH salınır.¹⁰ Artan serbest hemoglobin, hemoglobin-vWF-GPIb etkileşimini destekler. Bu da ekstrakorporeal devre yüzeylerinde trombosit pıhtılarını artırır.¹¹ Günlük olarak serbest hemoglobin ve LDH takibi ECMO devresine bağlı gelişen hemolizin değerlendirilmesine yardımcı olur. vWF konsantrasyonunun uygulamasının ECMO tedavisi sırasında gelişen kanamada primer hemostazisin düzeltilmesinde etkili olacağı yönünde yayınlar bulunmaktadır.⁷

ECMO tedavisinde pro-hemostatik faktörlerin yanı sıra anti-koagulan olan antitrombin düzeylerindeki azalma heparin rezistansı ve pro-trombotik durum ile ilişkilidir.^{1,2,10} ECMO tedavisinin ilk günündeki trombotik komplikasyonlarda nedenin, antitrombin eksikliği olabileceği düşünülmektedir.¹

Endotelial glikokaliks tabakasındaki azalmanın; endotelial bariyer fonksiyonunun bozulması, inflamasyon ve protrombojenik etkileri vardır.¹² ECMO tedavisi sırasında hastalar heparin infüzyonu almasalar da glikokaliks tabakasındaki azalma heparin-benzeri etkiye katkıda bulunabilir ki hastalarda aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve tromboelastografide R-süresinin uzaması gözlenir.¹

14.1.1 Hemostatik komplikasyonlar

ECMO tedavisi sırasında en sık görülen komplikasyonlar hemorajik ve trombotik komplikasyonlardır. ECMO desteği alan hastaların %20-33'ünde koagülopatik hemoraji izlenirken, %20'sinde trombotik komplikasyonların izlendiği bildirilmiştir.^{3,13}

Kanamaların çoğunluğu yaşamı tehdit etmeyen burun kanaması ya da gastrointestinal sistem kanaması gibi kanamalardır, ancak %5-19'unun yaşamı tehdit eden intrakranial kanamalar olduğu raporlanmıştır.⁸ Yapılan bir çalışmada, erişkin hastalarda ECMO tedavisi sırasında ciddi kanama nedeniyle kan ve kan ürünü replasman ihtiyacının %56.1 olduğu bildirilmiştir.¹⁴ ECMO tedavisinin öncesinde yüksek aPTT değerinin, post-kardiyotomi ECMO uygulanmış olmasının ve yüksek APACHE III skorunun kanama ile ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.¹⁵ Trombotik komplikasyonlarda ise en sık neden uygun antikoagülasyonun uygulanamamasıdır. ECMO tedavisi alan hastaların %10-18'inde derin ven trombozu (DVT) izlendiği bildirilmiştir.^{16,17} Venö-venöz ECMO desteği alan 265 hastanın retrospektif incelendiği çalışmada; %31'inde sistemin değiştirilmesi gereken mekanik komplikasyon, %10'unda yaşamı tehdit eden akut mekanik ECMO yetersizliği ve

%35'inde oksijenatör ve kan pompasında tromboz geliştiği raporlanmıştır^{18 19}. Oksijenatördeki gaz değişiminin ve basınç değişikliklerinin günlük izlenmesi, pıhtılaşma ve hemoliz parametrelerinin yakın takibinin vakaların çoğunda gelişmekte olan komplikasyonların tespitine olanak sağladığı bildirilmiştir. Bu nedenle günlük laboratuvar testlerinin takibinin yanı sıra ECMO membranının venöz ve arteriyel yüzlerinin günlük takibi de çok büyük önem taşımaktadır. ECMO tedavisi alan hastalarda optimum hemostatik değerler Tablo 1'de belirtilmiştir.⁴

Tablo 1. ECMO hastasında optimum hemostatik değerler.⁴

Parametre	Önerilen Değer
Aktive pıhtılaşma zamanı (saniye)	180-220
<i>International normalized ratio</i> (INR)	1.3-1.5
Tromboelastografide R zamanı (saniye)	16-25
Fibrinojen (mg/dL)	>100
FibTEM'de maksimum pıhtı sıklığı (mm)	>10
Anti-trombin aktivitesi (%)	70-80
Platelet sayısı (mm ³)	>80.000 (kanayan hastada / yüksek risk) >45.000 (kanama yok ise / düşük risk)
D-dimers (µg/L)	<300

14.2 ECMO Sırasında Antikoagülasyon

Kanın biyolojik olmayan ECMO devresi ile teması sonucu gelişen inflamasyon, koagülasyonu tetikler. İmmun disregülasyon, endotelial disfonksiyon ve koagülasyon faktörlerinde tüketim meydana gelir. Her ne kadar ECMO devresi ve membranlar heparin ile kaplı olsa da, ECMO tedavisinde tromboembolik komplikasyonların engellenebilmesi için sistemik antikoagülasyon gerekmektedir.

ECMO tedavisi sırasında en büyük sorunlardan birisi teröpatik antikoagülasyona ulaşmak ve onu devam ettirebilmektir. Trombozun engellenmesi ve bunu yaparken kanama riskinin en düşüğe tutulabilmesi için antikoagülasyonun düzenlenmesi, mekanizmalarının bilinmesi, komplikasyon gelişmesi halinde tedavi protokollerinin geliştirilmesi gereklidir. Bu ECMO tedavisinin yönetimi ve sürdürülmesinde oldukça önemlidir.

ECMO tedavisinde uygulanacak ideal antikoagulan; trombotik olayları azaltmada etkili olmalı, düşük kanama riski taşımali, doz yanıtı hızlı ve tahmin edilebilir olmalı, ucuz olmalı, monitörizasyonu kolay olmalı ve ilaçlar ile etkileşimi olmamalıdır.¹⁹

14.2.1 Antikoagülasyon için kullanılabilecek ajanlar

14.2.2 14.2.1.1 Anfraksiyone heparin (ANFH)

Hızlı etki başlangıcı, etkisinin protamin ile kolay geri döndürülebilir olması, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle ECMO tedavisinde ilk tercih edilen antikoagulan ajandır.^{18 20}

İntravenöz olarak uygulandığında yarı ömrü doz bağımlı olmakla birlikte 30-90 dakikadır. Anfraksiyone heparin, uniform değildir, farklı boyutlarda ve molekül ağırlığında glikozaminoglikanların karışımıdır. Karaciğerde metabolize olur. Eliminasyonu böbreklerden olmasına rağmen, böbrek yetmezliklerinde yarı-ömründe anlamlı bir uzama gözlenmez.¹⁹ Anfraksiyone heparin etkisi, hastada fonksiyonel antitrombin (AT) varlığına bağlıdır ve faktör IIa, Xa, IXa ve XIa gibi pıhtılaşma faktörleri üzerine etkilidir.¹⁹ Trombinin inhibisyonu, fibrinojenin fibrine dönüşümüne ve sonuç olarak da fibrin pıhtısı oluşumuna engel olur. Anfraksiyone heparin-antitrombin kompleksi, koagülasyon proteinlerinin inhibisyonunu tek başına AT'ye göre 1000 kat fazla artırır. Anfraksiyone heparin uygulanması, majör in-vivo koagülasyon inhibitörü olan doku faktör yoluyla inhibitörünün endotelden salınımını da artırır.²⁰

ECMO tedavisinde kanülasyon öncesi bolus anfraksiyone heparin dozu 50-100 ünite/kg dır. Transtorasik kanülasyonu olan, ciddi koagulopatisi olan veya aktif kanaması olan hastalarda bolus dozu alt sınırın da altında verilir. Bolus dozun ardından 10-60 ünite/kg/saat sürekli intravenöz infüzyon uygulanır.²⁰

Heparin kullanımına bağlı gelişebilecek iki önemli komplikasyon; heparin ilişkili trombositopeni (HİT) ve heparin direncidir. HİT, trombosit yüzeyindeki trombosit faktör 4/heparin kompleksine karşı IgG antikorlarının gelişmesi sonucu oluşan, hastalarda heparin başlanmasını takip eden 5-14 gün içinde trombosit düzeyinde %50' den fazla düşüşün gözlemlendiği bir tablodur. HİT; yaşamı tehdit eden, hastaların %5' inde heparinin kesilip diğer antikoagulan ajanlara (direkt trombin inhibitörü gibi) geçilmesini gerektiren bir durumdur.¹ HİT, yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan arteriyel ve venöz trombozlar ile ilişkilidir. Heparinin tüm formlarında HİT gelişme riski vardır ancak bu risk anfraksiyone heparin kullanımında, düşük molekül ağırlıklı heparine oranla daha fazladır.²⁰ Heparin direnci ise terapötik hedefe ulaşmak için standart dozda heparine yetersiz yanıt olarak tanımlanır ve hastaların %5-30' unda gözlenir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte antitrombin III aktivitesinde azalma, normalin üzerinde AT III düzeyleri ve heparin bağlayıcı proteinlerin artışının gelişimine yol açan faktörler olarak düşünülmektedir.²¹

14.2.1.2 Fraksiyone heparin ve pentasakkaridler

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile edilir. Molekül ağırlığı ortalama 5000 daltondur. Düşük molekül ağırlığından dolayı plazma proteinlerine daha az bağlanır. Bu nedenle de daha düşük dozlarda daha etkilidir. Anfraksiyone heparinde olduğu gibi faktör Xa' yı inaktive ederek etki gösterir. Eliminasyon yarı ömrü 3-6 saattir ve anfraksiyone heparinden farklı olarak dozdan bağımsızdır. Eliminasyonu böbreklerdenidir. DMAH' in etkisi protamin ile parsiyel olarak geri döndürülebilir.

Fondaparinux bir pentasakkarittir ve etkisi antitrombin bağımlıdır. Yarı ömrü 17 saat gibi oldukça uzundur ve atılımı böbreklerdenidir. Etkisi protamin ile geri döndürülemez ve maliyeti yüksektir.¹⁹

Düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondaparinux ECMO tedavisi alan hastalarda uzun yarı ömürleri ve etkilerinin kolay geri döndürülebilir olamaması nedeniyle rutin olarak kullanılmazlar.¹⁹

14.2.1.3 Direkt trombin inhibitörleri (dti):

ECMO tedavisi alan hastalarda direkt trombin inhibitörleri (argatroban, bivalirudin) genellikle heparin ilişkili trombositopeni varlığında, anfraksiyone heparinin alternatifi olarak tercih edilir. HIT' in yanı sıra heparin direncinde ve non-HIT trombositopenide kullanılabilir. Argatrobanın yarı ömrü yaklaşık 45 dakika iken bivalirudinin yarı ömrü yaklaşık 25 dakika kadar kısadır.²⁰ Trombine direkt bağlanıyor olmaları, antitrombin düzeyinden bağımsız olmaları ve trombositlere karşı antikor oluşumunu indüklemiyor olmaları avantajlarıdır.¹ Etkilerinin geri döndürülebilmesi için antidotlarının olmaması ise dezavantajlarıdır.¹ ¹⁹ Argatrobanın atılımı karaciğerden, bivalirudinin atılımının %20 si böbreklerden iken geri kalanı proteolitik enzimler tarafından gerçekleştirilir.¹ ²⁰ Bivalirudin için ECMO tedavisinde önerilen ortalama doz aralığı başlangıç bolus dozu gereksiz 0.045-0.48mg/kg/dk iken argatroban için 0.1-0.7 mcg/kg/dk dır. Her ikisinin de monitörizasyonu aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) (50-60 saniye) ve ACT (aktive pıhtılaşma zamanı) ile yapılabilir.²⁰

ECMO tedavisinde antikoagülasyon amacıyla kullanılacak ilaçlar ve kullanılan anti-koagulan ajana uygun monitörizasyon yöntemleri Tablo 2 ve Tablo 3' de görülmektedir.

Tablo 2. ECMO tedavisinde kullanılan antikoagulan ajanlar¹

İlaç	Avantajları	Dezavantajları
Anfraksiyone Heparin (ANFH)	Mekanizması ve ilacın kendisi iyi bilinir Antagonize etmek kolaydır (protamin) Monitörize etmek kolaydır (aPTT/ACT)	Etkisi değişkendir, doğrusal değildir HIT indüksiyonu yapabilir
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)	Uygulaması kolaydır HIT indüksiyonu için düşük risklidir	Renal yetmezlikte birikebilir Parsiyel antagonize edilebilir Monitörize etmek kolay değildir (antiXa düzeyleri)
Direkt Trombin İnhibitörü (DTi) • Bivalirudin • Argatroban	AT düzeylerinden bağımsızdır Doz yanıtı iyidir HIT indüklemez Ağırlıklı olarak böbrekten atılır Ağırlıklı olarak karaciğerden atılır	Antagonisti yoktur Staz alanlarında koagülasyon inhibisyonu daha azdır aPTT üzerine tavan etkisi yapabilir INR ölçümü ile etkileşimi olabilir
Antiplatelet ilaçlar	Koagülasyonu başlangıç noktasında inhibe eder Trombosit tüketimini azaltabilir	Yeterli antikoagulan değildir Yeterli kanıt yoktur

ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı,

AT: Antitrombin, HIT: Heparin ilişkili trombositopeni, INR: Uluslararası standardize oran,

VET: Viskoelastik test.

Tablo 3. Koagülasyonun Monitörizasyonu¹

Standart Koagülasyon Testi	Avantajları	Dezavantajları
aPTT (saniye)	Anfraksiyone heparini monitörize eder Yorumlaması kolay	Labaratuarlar arası değişkenlik (oran kullanılarak dışlanabilir) Çalışma süresi uzun
ACT (saniye)	Yatak başı Kullanımı kolay Hızlı sonuç	Anfraksiyone heparinin düşük dozlarına daha az duyarlı Farklı cihazlar için farklı referans değerleri vardır
Anti Xa ölçümü (IU/ml)	Anfraksiyone heparin için duyarlı	Uzun sürede sonuçlanır Kalibrasyona gerek duyar Serbest hemoglobin ve bilirubin düzeyleri daha düşük ölçülebilir
VETs (ROTEM-TEG)	Koagülasyonu başladığı anda inhibe eder Trombosit tüketimini azaltabilir	Tedavinin düzenlenmesinde zayıf duyarlı ve özgül
Fibrinojen mg/l	Tüketim göstergesi	İnflamatuar durumlarda artar Uzun sürede sonuçlanır
D-dimer (mg/l)	Oksijenatör yetmezliği için tanısal değeri vardır	Uzun sürede sonuçlanır Pahalı
AT (%)	Heparin rezistansı (parsiyel) Pro-koagulator gösterge	Heparin rezistansında tam olarak güvenilir değildir
Hemoglobin (g/dl)	Kolay ve hızlı sonuç	Koagülasyon ile çok ilgili değil
Trombosit (10⁹/l)	Kolay ve hızlı sonuç	Kanıtlanmış eşik değer yok Trombosit sayısı trombosit fonksiyonunun bir göstergesi değil

ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, AT: Antitrombin, ROTEM: Rotasyonel tromboelastometri, UFH: Unfraksiyone heparin, TEG: Tromboelastografi, VET: Viskolastik test

14.2.1 Antikoagülasyonun monitörizasyonu

14.2.2.1 Aktive Pıhtılaşma Zamanı (ACT):

ACT, ECMO uygulanan merkezlerde başlangıç ve idame anfraksiyone heparinin doz ayarlaması için en sık kullanılan testtir. Saatlik veya 2 saatte bir ölçüm alınır. Kanın pıhtılaşmasının ölçümünü sağlayan bu testin avantajları yatak başı olması, dakikalar içinde sonuç vermesi ve çok az miktarda kan ile yapılabiliyor olmasıdır. Trombositopeni, uzamış antikoagulan kullanımı, koagulopati gibi durumlarda ACT uzamış olarak tespit edilebilir. Farklı cihazlarda farklı aktivatörler (kaolin, cam boncuklar, selit, elagasiik asit gibi) kullanılmaktadır ve cihazlar arası ACT hedef aralığı değişmektedir. Standart başlangıç ACT aralığı Hemochron[®] için 180-220 saniye iken ISTAT[®] analizörü için 160-180 saniyedir.²⁰ Anfraksiyone heparinin düşük dozlarına duyarlılığı kısıtlıdır.¹

14.2.2.2 Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), faktör XII ile başlayan koagülasyonun intrensek ve ortak son yolağının değerlendirilmesinde kullanılan testtir. aPTT sonuçları, koagülasyon faktörlerinden, heparin ve AT düzeylerinden etkilenebilir. Kazanılmış veya kalıtsal faktör yetmezliklerinde (FXII, FXI, FVIII, FIX, FX, FII ve FI), lupus antikoagulanı varlığında veya ilaç etkileşimlerinde uzamış aPTT düzeyleri görülebilir. Anfraksiyone heparinin takibinde ve doz ayarlamasında en sık tercih edilen testlerden olmasına rağmen pek çok dezavantajı bulunmaktadır. Sonuçlarda laboratuvarlar arası farklılıklar gözlenmesinin yanı sıra, Faktör VIII ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarından etkilenmesi nedeniyle yoğun bakım hastalarının takibinde güvenilirliği sınırlıdır. CRP'si yüksek olan hastalarda yanlış yüksek sonuçlar, faktör VIII düzeyi yüksek hastalarda yanlış düşük sonuçlar görülebilir.²⁰ ELSO kılavuzunda 6 saatte ya da 12 saate bir tekrarlayan ölçümler alınması önerilmektedir.

14.2.1.4 Anti-faktör Xa

Anti-faktör Xa, koagülasyon kaskadının ortak yolağındaki aktive faktör Xa inhibisyonunu ölçen, ECMO tedavisi alan hastalarda anfraksiyone heparinin doz ayarlamasında kullanılabilen, anfraksiyone heparinin antikoagülasyon aktivitesini ölçen ve sadece heparin ve AT düzeylerine bağlı olan bir testtir. Gün geçtikçe kullanım oranı artmaktadır. Teröpatik aralığı 0.3-0.7 IU/mL dir.²⁰ Artmış serbest hemoglobin düzeyleri ve hiperbilirubinemi anti-faktör Xa ölçümlerini etkileyebilir. Anti-faktör Xa düzeylerine göre hedef anfraksiyone heparin dozu ve ACT aralığı Tablo 4' de verilmiştir. Kılavuzda günde 4 kez ölçüm yapılması önerilmektedir.²⁰

Tablo 4. Anti-faktör Xa düzeylerine göre hedef anfraksiyone heparin dozu ve ACT aralığı²⁰

Anti-faktör Xa Hedef Aralığı (U/mL)	Anti-faktör Xa Düzeyi (U/mL)	Anfraksiyone Heparin Hız Değişimi	ACT hedef aralığı (saniye)
0.3-0.5	<0.3	%10-20 ↑	↑ 10-20
	0.3-0.5	Değişiklik yok	Değişiklik yok
	0.5	%10-20 ↓	↓ 10-20
0.4-0.6	<0.4	%10-20 ↑	↑ 10-20
	0.4-0.6	Değişiklik yok	Değişiklik yok
	>0.6	%10-20 ↓	↓ 10-20
0.5-0.7	<0.5	%10-20 ↑	↑ 10-20
	0.5-0.7	Değişiklik yok	Değişiklik yok
	>0.7	%10-20 ↓	↓ 10-20

14.2.1.5 Tromboelastografi/ Tromboelastometri

Viskoelastik test olan tromboelastografi ve tromboelastometri, fibrin oluşumundan pıhtı erimesine kadar geçen süreyi ve pıhtının gücünü ölçen testlerdir. Bu testler ile pıhtılaş-

ma faktörlerindeki ve trombosit fonksiyonlarındaki anormallikler, aşırı fibrinoliz tespit edilebilir.²⁰ Standart testlere göre daha çok bilgi sağlaması nedeniyle ECMO tedavisi sırasında aşırı kanaması ya da pıhtılaşma sorunu olan hastalarda bu testlerin kullanımı ELSO kılavuzlarında önerilmektedir.²² Dirençli kanaması olan hastalarda tromboelastografi normal ise cerrahi kanama düşünülmelidir. ECMO tedavisindeki heparinize hastalarda koagülasyon profilinin tespiti için tromboelastografi ölçümü heparinaz ile yapılır. Günlük ölçüm yapılabileceği gibi kanama veya tromboz gibi bir komplikasyon geliştiğinde de bu yöntemle başvurulabilir.

14.2.1.6 Antitrombin Düzeyi

Antitrombin (AT), koagülasyonun en önemli inhibitörlerinden biridir. ECMO tedavisi alan hastalarda primer AT yetmezliği olabilir ya da aşırı peritoneal drenaj veya göğüs tüplerinden kayıp sonucu meydana gelebilir. ECMO tedavisi uygulanan merkezlerin büyük çoğunluğunda AT düzeyi rutin olarak günlük monitörize edilmektedir.¹ AT yetmezliğinde taze donmuş plazma (TDP) ve AT kansantreleri tedavide kullanılabilir. Ancak TDP’de az miktarda AT bulunması nedeniyle AT yetmezliğinde yüksek volümlerde TDP’ye ihtiyaç duyulur.²⁰ Düşük AT düzeylerinde, heparin direncinde, sub-teröpatik anti-faktör Xa düzeylerinde tedavide AT kullanılabilir. ECMO tedavisi alan hastalarda kontrol altına alınmayan kanamalarda AT replasmanı yapılmalıdır.

14.2.2.6 Monitörize edilmesi gereken diğer parametreler

ECMO tedavisi alan hastalarda trombosit düzeyi ve fonksiyonu oldukça önemlidir. Bu nedenle kılavuzlar 6-12 saatlik aralıklar ile trombosit takibi yapılmasını önermektedir. Bu amaçla takip edilecek tam kan sayımı sayesinde trombosit düzeylerinin yanısıra hemogloblin takibi de yapılmış olur.²⁰

Koagülasyon faktörlerinin tüketimine bağlı olarak ECMO tedavisi alan hastalarda fibrinojen düzeyleri düşüklük gösterir. Bu nedenle 12-24 saatte bir fibrinojen düzey takibi önerilmektedir.²⁰ Tromboz ve trombolizis için bir belirteç olan D-dimer ölçümü ile oksijenatör değişikliğinin aciliyeti hakkında fikir sahibi olunur.¹

14.3 ECMO Sırasında İnflamatuvar Yanıt

ECMO tedavisi sırasında kanın ekstrakorporeal devre ile teması sonucu pekçok inflamatuvar yolak ve koagülasyon kaskadı aktive olur. Bu yolakların bazıları direkt olarak kanın yabancı yüzey ile teması sonucu kontakt-faz reaksiyonu ile aktive olurken, bir kısmı da doku faktör salınımı ve trombin oluşumu ile tetiklenir. ECMO tedavisinde de, sistemik inflamatuvar yanıt sendromundakine (SIRS) benzer karmaşık ve multifaktöryel bir inflamatuvar reaksiyon izlenir ve sistemik ve hücrel faktörler bu SIRS-benzeri kaskadı başlatır. Pan-endotelial hasar meydana gelir ve bu da sistemik inflamatuvar yanıt ve son-organ hasarı ile sonuçlanır.²³ ECMO tedavisinde inflamatuvar yanıtta humoral ve hücrel sistemler, kompleman sistemleri, endotelial hücreler, lökositler, trombositler ve sitokinler rol oynar.

Kanın yabancı yüzey ile teması sonucu Kompleman 3a (C3a) ve Kompleman 5a (C5a) salınımı ile kompleman sistemi aktive olur. Bu aktive kompleman faktörleri de, pro-inflamatuar (IL-6, IL-8, TNF- α) ve anti-inflamatuar (IL-10) sitokinlerin sentezini artırır. Pro-inflamatuar sitokinler vasküler geçirgenliği artırır ve endotel disfonksiyonuna neden olur.⁴ Pro-inflamatuar sitokinlerin artışı ile lökosit aktivasyonu gerçekleşir. TNF- α inflammatuar stimulusa yanıt olarak üretilir ve nötrofilleri aktive eder. TNF- α makrofajların fagositozu- nu stimüle eder ve trombin oluşumunu artırır. IL-6 hem pro- hem de anti-inflamatuar etkinliği olan bir sitokindir ve ECMO tedavisi sırasında IL-6 seviyesinin arttığı ile ilişkili çalışmalar bulunmaktadır. IL-6' nın akut faz yanıtının başlangıcında önemli bir rolü vardır ve konsantrasyonu C-reaktif protein (CRP) üretimi ile ilişkilidir.²³ IL-8 potent bir nötrofil aktivatörüdür ve ECMO takıldıktan sonra düzeyleri hızlıca artar. Bunlar gibi daha pekçok sitokin ECMO tedavisine inflammatuar yanıtta rol oynamaktadır. Anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10'un düşük düzeylerinin düşük sağkalım ile ilişkili olduğu ile ilgili yayınlar bulunmaktadır²³

Bir diğer inflammatuar mekanizma endotoksinlerdir. Gram negatif bakteriler tarafından salınan bakteriyel lipopolisakkarit, makrofajlardan TNF- α salınımını ve endotel hücrelerden IL-6 salınımını indükler. ECMO tedavisinde endotoksinlerin, barsak mukozasından azalmış perfüzyon nedeniyle bakteriyel translokasyon sonucu salındığı düşünülmektedir. Endotoksinler, sitokinleri ve doku faktörünü salgılayan monositleri ve koagülasyon kaskadını aktive eder.

İpuçları

- ❖ Ekstrakorporeal Membran Oksijezasyonu (ECMO); sentrifugal pompa, oksijenatör, kanüller ve ara bağlantılardan oluşan, kardiyopulmoner bypass (KPB) sisteminin modifiye bir halidir. Tüm diğer yapay sistemlerde olduğu gibi ECMO için de kanın endotelsiz, yabancı yüzeyler ile teması inflamasyon ve koagülasyonu aktive edip, sistemik antikoagülasyon ihtiyacına neden olan pro-trombotik duruma yol açar.
- ❖ Kanın yapay yüzey ile teması sonrası ilk olarak kan proteinleri albümin, fibrinojen sonrasında da trombospondin, fibronektin, von Willebrand faktör (vWF) ve im-münglobulin E yapay yüzeye yapışır. Bu protein tabakası plateletlerin bağlanması aracılığı eder. Aktive plateletler, glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörleri aracılığı ile fibrinojen birikimine bağlanır.
- ❖ ECMO tedavisi sırasında koagülasyon sisteminin devamlı aktive olmasından dolayı koagülasyon faktörlerinde ve plateletlerde tüketim meydana geldiği raporlanmıştır.
- ❖ ECMO ile takip edilen hastalarda sentrifugal pompa, devre veya kanüllerdeki negatif basınç nedeniyle hemoliz gelişir ve eritrosit lizisi sonucu serbest hemoglobin ve LDH salınır. Artan serbest hemoglobin, hemoglobin-vWF-GPIb etkileşimini destekler. Bu da ekstrakorporeal devre yüzeylerinde trombosit pıhtılarını artırır.
- ❖ ECMO tedavisi sırasında en sık görülen komplikasyonlar hemorajik ve trombotik komplikasyonlardır. ECMO desteği alan hastaların %20-33'ünde koagülopatik hemoraji izlenirken, %20'sinde trombotik komplikasyonların izlendiği bildirilmiştir.
- ❖ ECMO tedavisi sırasında kanamaya neden olabilecek faktörler : Aşırı heparin antikoagülasyonu, koagülasyon faktörlerinin tüketimi, düşük fibrinojen düzeyi, trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, hiperfibrinolizis, von Willebrand Hastalığı, cerrahi sahadan kanama.
- ❖ ECMO tedavisi sırasında tromboza neden olabilecek faktörler: Yetersiz heparin antikoagülasyonu, antitrombin eksikliği, protein C-S kompleks tüketimi, doku faktör yolak inhibitör tüketimi, endotelial disfonksiyon, heparin-ilişkili trombositopeni, kalp odacıklarında kanın durağanlığı, endotoksinler.
- ❖ Her ne kadar ECMO devresi ve membranlar heparin ile kaplı olsa da, ECMO tedavisinde tromboembolik komplikasyonların engellenebilmesi için sistemik antikoagülasyon gerekmektedir. ECMO tedavisi sırasında en büyük sorunlardan birisi teröpatik antikoagülasyona ulaşmak ve onu devam ettirebilmektir.
- ❖ ECMO tedavisinde uygulanacak ideal antikoagulan; trombotik olayları azaltmada etkili olmalı, düşük kanama riski taşınmalı, doz yanıtı hızlı ve tahmin edilebilir olmalı, ucuz olmalı, monitörizasyonu kolay olmalı ve ilaçlar ile etkileşimi olmamalıdır.
- ❖ Antikoagülasyon için kullanılabilir ajanlar: Anfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, pentasakkaridler, direkt trombin inhibitörleridir.
- ❖ Antikoagülasyonun monitörizasyonu için ACT, aPTT, anti-faktör Xa, antitrombin düzeyi, tromboelastografi/tromboelastometri ölçümleri kullanılabilir.

- ❖ ECMO tedavisi alan hastalarda 6-12 saatlik aralıklar ile trombosit ve hemoglobin takibi, 12-24 saatte bir fibrinojen düzey takibi, günlük D-dimer takibi yapılması önerilmektedir.
- ❖ ECMO tedavisi sırasında kanın ekstrakorporeal devre ile teması sonucu pekçok inflamatuvar yolak ve koagülasyon kaskadı aktive olur. İnflamatuvar yanıtta humoral ve hücrel sistemler, kompleman sistemleri, endotelial hücreler, lökositler, trombositler ve sitokinler rol oynar.

REFERANSLAR

1. Mulder M, Fawzy I, Lancé M. ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. *Neth J Crit Care* 2018;**26**:6-13.
2. ANESTESIOLOGICA M. Hemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anestesiol* 2015.
3. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO journal* 2017;**63**(1):60-67.
4. Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A. *ECMO-extracorporeal life support in adults*: Springer, 2014.
5. Besser MW, Klein AA. The coagulopathy of cardiopulmonary bypass. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2010;**47**(5-6):197-212.
6. Vogler EA, Siedlecki CA. Contact activation of blood-plasma coagulation. *Biomaterials* 2009;**30**(10):1857-69.
7. Tauber H, Ott H, Streif W, et al. Extracorporeal membrane oxygenation induces short-term loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers. *Anesthesia & Analgesia* 2015;**120**(4):730-36.
8. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, et al. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion* 2015;**30**(8):675-82.
9. Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2016;**14**(3):427-37.
10. Malfetheriner MV, Philipp A, Lubnow M, et al. Hemostatic changes during extracorporeal membrane oxygenation: a prospective randomized clinical trial comparing three different extracorporeal membrane oxygenation systems. *Critical care medicine* 2016;**44**(4):747-54.
11. Da Q, Teruya M, Guchhait P, et al. Free hemoglobin increases von Willebrand factor-mediated platelet adhesion in vitro: implications for circulatory devices. *Blood* 2015;**126**(20):2338-41.
12. Koning NJ, Vonk AB, Vink H, et al. Side-by-side alterations in glycocalyx thickness and perfused microvascular density during acute microcirculatory alterations in cardiac surgery. *Microcirculation* 2016;**23**(1):69-74.
13. Esper S, Welsby I, Subramaniam K, et al. Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox sanguinis* 2017;**112**(5):443-52.
14. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, et al. Bleeding, transfusion, and mortality on extracorporeal life support: ECLS working group on thrombosis and hemostasis. *The Annals of thoracic surgery* 2016;**101**(2):682-89.

15. Aubron C, DePuydt J, Belon F, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of intensive care* 2016;**6**(1):97.
16. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Critical Care* 2013;**17**(1):R30.
17. Cooper E, Burns J, Retter A, et al. Prevalence of venous thrombosis following venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure. *Critical care medicine* 2015;**43**(12):e581-e84.
18. Bembea MM, Annich G, Rycus P, et al. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013;**14**(2):e77.
19. Vuylsteke A, Brodie D, Combes A, et al. *ECMO in the Adult Patient*: Cambridge University Press, 2017.
20. Brogan TV, Lequier L, Lorusso R, et al. *Extracorporeal life support: the ELSO red book*: Extracorporeal Life Support Organization, 2017.
21. Uğur HÖ, Çilcan ME, AÇIKGÖZ A, et al. Koroner Arter Baypas Greftleme Ameliyatında Daha Önce Heparin Kullanan Hastada Karşılaştığımız Heparin Direnci ve Yönetimi. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2013;**2013**(1):37-41.
22. ELSO. ELSO Anticoagulation Guideline 2014 Secondary ELSO Anticoagulation Guideline 2014 2014. <http://www.elseo.org/Portals/0/Files/elseoanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>
23. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical care* 2016;**20**(1):387.